

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ІЗ РІЗНИМИ ПОЛІМОРФНИМИ ВАРІАНТАМИ ГЕНУ СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ 5-HT_{2A} T102C

Л.О. Процюк, М.А. Станіславчук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
Кафедра внутрішньої медицини №1 (зав. - проф. М.А. Станіславчук)

Реферат

Мета. З'ясувати особливості психологічного стану хворих на ревматоїдний артрит (РА) із різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гену 5-HT_{2A} T102C.

Матеріал і методи. Вивчено розподіл частоти генотипів гену рецепторів 2A серотоніну HTR2A T102C у 100 хворих на РА середній вік яких становив 51,5±12,0 років. Обстеження хворих включало: вивчення скарг, анамнезу захворювання і життя, факторів, що впливають на психоемоційний стан хворих. Визначення різних варіантів поліморфних ділянок T102C гену проводили шляхом виділення геномної ДНК фенол-хлороформним методом із використанням комплексу для виділення ДНК/РНК із сироватки або плазми крові. Поліморфні ділянки T102C гену ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Оцінку тривожності проводили за шкалою реактивної та особистісної тривожності Спілбергера [7]. Для оцінки депресійного стану та вимірювання ступеню депресії використовували шкалу Гамільтона [4]. Статистичне опрацювання отриманих результатів провели у пакеті Statistica for Windows v.8.0., із використанням параметричних і непараметричних методів. Вірогідність асоціацій і відмінностей частот розподілу досліджуваних ознак в альтернативних групах визначали за критерієм χ^2 , χ^{2Y} із поправкою Йейтса на безперервність і двобічного точного критерію Фішера (F). Відмінності між порівнюваними показниками вважали вірогідними, якщо це значення було $\geq 95\%$ ($p < 0,05$).

Результати й обговорення. Встановлено, що серед хворих на РА гетерозиготний варіант TC траплявся у 53,0% хворих та виявлявся вірогідно частіше у порівнянні із гомозиготними варіантами TT (28,0%, $\chi^2=12,9$; $p < 0,01$) і CC (19,0%, $\chi^2=25,1$; $p < 0,01$), а у клінічній картині хворих із генотипом TT вірогідно частіше траплялися симптоми астеновегетативного синдрому у порівнянні із хворими з генотипом TC і CC (85,7±6,7% проти 54,7±7,5% і 57,9±11,6% хворих, відповідно) і так званих "соматичних" скарг: запаморочення, порушення апетиту, слабкості тощо, у порівнянні із хворими із генотипом CC, тоді як ознаки тривожно-депресійних розладів вірогідно частіше траплялись серед хворих із генотипом TT і TC у порівнянні із хворими з генотипом CC. Середні показники депресії виявилися вищими у хворих із генотипом TC ($p < 0,05$) і TT ($p < 0,001$) у порівнянні із хворими з генотипом CC, тоді як показник реактивної тривожності виявився вищим у хворих з генотипом TC у порівнянні із хворими з генотипами TT ($p < 0,01$) та CC ($p < 0,001$), а показники особистісної тривожності виявились у всіх групах обстежених майже однаковими, без вірогідної різ-

ниці показників між різними групами. На підставі отриманих результатів встановлено високий рівень взаємозв'язку між досліджуваними показниками.

Висновки. У клінічній картині хворих із генотипом TT встановлено переважання тривожних розладів у поєднанні з депресійною симптоматикою, для хворих з генотипом TC характерним є змішаний тривожно-депресійний стан, а у хворих з генотипом CC спостерігались ознаки незначно виражених тривожно-депресійних розладів, які незалежно від генотипу супроводжувалися у хворих на РА активацією вегетативної нервової системи.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, поліморфізм, ген серотонінових рецепторів 5-HT_{2A} T102C

Abstract

CHARACTERISTICS OF PSYCHOLOGIC STATUS OF PATIENTS WITH RHEUMATIC ARTHRITIS AND DIFFERENT POLYMORPHIC VARIANTS OF SEROTONIN RECEPTOR 5-HT_{2A} T102C GENE

L.O. PROTSIUK, M.A. STANISLAVCHUK

The M.I. Pyrogov National Medical University in Vinnytsia

Aim. To determine characteristic features of psychologic status of patients with rheumatic arthritis (RA) with different variants of polymorphic areas of promotor region of 5-HT_{2A} T102C gene.

Materials and Methods. The distribution of genotype rate of serotonin receptor 5-HT_{2A}T102C gene was studied in 100 patients with RA, the mean age being 50.9±11.9 years. Examination of patients included: study of complaints, medical history and anamnesis vitae as well as the factors influencing psycho-emotional status of patients. Different variants of polymorphic areas of T102C gene were determined by isolating genomic DNA with phenol-chloroform method using the kit for DNA/RNA isolation from blood serum or plasma. Polymorphic areas of T102C gene were amplified with polymerase chain reaction. Anxiety level was assessed by Spielberger State-Trait Anxiety Scale. Depressive status and depression severity were evaluated by Hamilton Depression Rating Scale. Statistical data processing was performed with Statistical package for Windows v. 8.0 using parametric and nonparametric methods. Chi-Squared Test, and Yates' continuity-corrected Chi-Squared test as well as two-tailed Fisher's exact test were used to establish statistical significance of associations and differences in distribution rates of studied features in alternative groups. Differences between comparable

parameters were considered significant if confidence interval was $\geq 95\%$ ($p < 0.05$).

Results and Discussion. During the study, the heterozygous variant of TC was found in 53.0% of RA patients and occurred significantly more often compared to homozygous variants TT (28.0%, $\chi^2=12.9$; $p < 0.01$) and CC (19.0%, $\chi^2=25.1$; $p < 0.01$); the symptoms of asthenic and vegetative syndrome were significantly more common in clinical picture of patients with TT genotype compared to patients with TC and CC genotype (85.7 \pm 6.7% versus 54.7 \pm 7.5% i 57.9 \pm 11.6% of patients, respectively) as well as the so-called "somatic" complaints - dizziness, abnormal appetite, weakness etc. - compared to patients with CC genotype. Signs of anxiety and depressive disorders were significantly more frequent among patients with TT and TC than in those with CC genotypes. Mean indices of depression were significantly higher in patients with TT genotype ($p < 0.01$) and TC ($p < 0.05$) compared to patients with CC genotype, while state anxiety level was significantly higher in patients with TC genotype compared to patients with CC genotype ($p < 0.001$) and TT ($p < 0.01$); trait anxiety was nearly equal with no significant differences between various groups. On the basis of the results obtained high level of correlation between the indices was established.

Conclusions. Clinical picture of patients with TT genotype was found to be characterized by the prevalence of anxiety disorders associated with depressive symptoms; mixed anxiety and depressive state was characteristic for patients with TC genotype, and in patients with CC genotype mild signs of anxiety and depressive disorders were followed by vegetative nervous system activation in RA patients irrespective of genotype.

Key words: rheumatic arthritis, polymorphism, serotonin receptor 5-HT_{2A}T102C gene

Вступ

Тривожно-депресійні розлади (ТДР), на думку багатьох дослідників [5], є найбільш поширеними психоемоційними порушеннями при РА які можуть виникати внаслідок соматичного захворювання або виступати у формі соматичних симптомів, що не мають органічного підґрунтя. У ролі

психічних розладів найбільш часто виступає депресія та тривога. Найбільш відомою і загальноприйнятою концепцією ТДР є серотонінова теорія. Так, на думку фахівців, [3] поліморфізми у локусах гену рецепторів 2A серотоніну HTR_{2A} T102C пов'язані зі зміною емоційності, активності. При цьому серотонін відіграє центральну роль в регуляції сну, настрою, почуття тривоги, больової рецепції [1,2], може призвести до депресійних розладів, втрати апетиту, погіршення пам'яті [6]. Таким чином, можна зазначити, що серотонінергічна система відіграє важливу роль у психоемоційній сфері хворих на РА, а стан самої системи певною мірою перебуває під контролем поліморфізму 5HTTLPR гену переносника серотоніну та потребує подальшого вивчення його ролі.

Матеріал і методи

Розподіл частоти генотипів гену рецепторів 2A серотоніну HTR_{2A} T102C визначено у 100 хворих на РА, яких лікували у Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова. Клінічну характеристику хворих наведено в табл. 1.

Встановлення і верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу РА проводилась згідно критеріїв ACR/EULAR, 2010 року. Визначення поліморфних ділянок T102C промоторного регіону гену 5-HTR_{2A} проводилося шляхом виділення геномної ДНК фенол-хлороформним методом із використанням комплексу реактивів для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові (НПФ "ЛиТех", Росія). Поліморфні ділянки ампліфікували за допомогою ПЛР. Обстеження хворих включало: вивчення скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, факторів, що впливають на психоемоційний стан хворих.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на РА, включених у дослідження залежно від поліморфізму гену рецепторів 2A серотоніну HTR_{2A} T102C

Ознаки	Хворі на РА T102C (n=100)		TC (n=53)		TT (n=28)		CC (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жінки	73	73,0	42	79,2	21	75,0	10	52,6
Чоловіки	27	27,0	11	20,8	7	25,0	9	47,4
Серопозитивні РФ	68	68,0	27	50,9	23	82,1	18	94,7
Рентгенологічна стадія								
I	6	6,0	3	50,0	2	33,3	1	16,7
II	42	42,0	26	61,9	11	26,2	5	11,9
III	35	35,0	18	51,4	8	28,9	9	25,7
IV	17	17,0	6	35,3	7	41,2	4	23,5
Середній вік (M \pm SD), роки	51,5 \pm 12,0		50,0 \pm 11,7		54,2 \pm 12,3		49,9 \pm 13,4	
Тривалість захворювання Me [LQ;UQ], роки	6,0 [2,0;12,0]		8,0 [3,0;14,0]		6,0 [2,5;15,0]		8,0 [1,5;14,0]	

Об'єктивне обстеження хворих на РА проводили за загальноновизнаними методиками. Оцінку тривожності проводили за шкалою реактивної і особистісної тривожності Спілбергера [7]. Для оцінки депресійного стану та вимірювання ступеню депресії використана шкала Гамільтона (HDRS) [4]. Статистичне опрацювання результатів проведена в пакеті Statistica for Windows v.8.0. з використанням параметричних і непараметричних методів. Вірогідність відмінностей частот розподілу ознак визначали за критерієм χ^2 , χ^{2Y} і двобічного точного критерію Фішера (F). Опис ознак, що мали нормальний розподіл представлено у вигляді $M \pm SD$, де M - середнє арифметичне, а SD - стандартне відхилення (SD), для ознак з розподіленням відмінним від нормального результату представлені у вигляді Me (LQ;UQ), де Me - медіана, LQ - 25% квантиль, UQ - 75% квантиль.

Відмінності між показниками вважали вірогідними, якщо значення було більшим чи дорівнювало 95% ($p < 0,05$). Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації (1989) Всесвітньої медичної асоціації та було схвалене Етичним комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова. Отримано письмову інформовану згоду кожного пацієнта щодо участі в дослідженні.

Результати й обговорення

Дослідження розподілу частоти генотипів гену рецепторів 2A серотоніну HTR2A T102C у хворих на РА встановило, що генотип TC траплявся у 53,0% хворих та виявлявся частіше у порівнянні з генотипами TT (28,0%, $\chi^2=12,9$; $p < 0,01$) і CC (19,0%, $\chi^2=25,1$; $p < 0,01$). Детальне вивчення клінічних ознак захворювання, залежно від варіантів поліморфних ділянок T102 C гену виявило ознаки астено-вегетативних розладів (ABP), які траплялися частіше у хворих з генотипом TT у порівнянні із хворими з генотипом TC і CC, 85,7% проти 54,7%, $p < 0,01$ і 57,9%, $p < 0,05$, відповідно, та виявлялися неухважністю, лабільністю настрою, запамороченням, дратівливістю, плаксивістю, підвищеною пітливістю, появою тахікардії, нудоти, погіршення апетиту, тощо. Визначення взаємозв'язку між частотою ABP у хворих з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гену виявило високу ймовірність прояву цього синдрому у хворих з генотипом TT у порівнянні з хворими із генотипом TC і CC

($\chi^{2Y}=8,70$; $p=0,002$ і $\chi^{2Y}=4,65$; $p=0,031$, відповідно). На неухважність скаржилось 39,6% хворих з генотипом TC, 5,3% з генотипом CC, та 75,0% хворих з генотипом TT. Встановлено, що неухважність частіше виявлялась у хворих з генотипом TT ($\chi^{2Y}=19,40$; $p=0,0000$) і TC (F $p=0,0075$) у порівнянні з хворими із генотипом CC, а також у хворих з генотипом TT ($\chi^{2Y}=7,82$; $p=0,0052$) у порівнянні з TC. Отримані результати виявили наявність сильного та середнього ступеню зв'язку між частотою неухважності у хворих з генотипом TT і TC у порівнянні з хворими із генотипом CC ($\phi=0,69$ $p < 0,001$; $\phi=0,33$ $p < 0,01$, відповідно). Слабкість траплялась у 83,0% хворих з генотипом TC, 92,9% з генотипом TT та лише у 42,1% хворих з генотипом CC. Встановлено наявність відносно сильного зв'язку між наявністю слабкості у хворих з генотипом TC ($\phi=0,40$, $p < 0,01$) і TT ($\phi=0,56$, $p < 0,001$) у порівнянні з хворими із генотипом CC. Окрім того, встановлено статистично значущий зв'язок між частотою слабкості у хворих з генотипом TC ($\chi^2=11,67$; $p=0,0006$) і генотипом TT (F $p=0,00021$) по відношенню до хворих з генотипом CC. На появу запаморочення вказувало 5,3% хворих з генотипом CC та 14,3% і 43,4% хворих з генотипом TT і TC, відповідно. Встановлено статистично значущий взаємозв'язок між частотою запаморочення у хворих з генотипом TC у порівнянні з хворими із генотипом TT ($\chi^{2Y}=5,74$; $p=0,016$) і CC $\chi^{2Y}=7,52$; $p=0,0061$). Окрім високої ймовірності взаємозв'язку між частотою запаморочення у хворих з генотипом TC встановлено і середній ступінь зв'язку ($\phi=0,36$, $p < 0,01$, з генотипом TT і CC, відповідно). Порушення апетиту спостерігали у 49,1% хворих із генотипом TC та у 39,3% і 21,1% хворих з генотипом TT і CC, відповідно. При визначенні взаємозв'язку між частотою порушення апетиту встановлено високу його ймовірність лише у хворих із генотипом TC ($\chi^{2Y}=3,43$; $p=0,064$) у порівнянні з генотипом CC. Встановлено, що у 89,3% хворих з генотипом TT та 66,0% і 21,1% хворих з генотипом TC і CC спостерігали психоемоційну лабільність. Слід зазначити високу ймовірність взаємозв'язку між частотою психоемоційної лабільності у хворих з генотипом TT і TC (F $p=0,0000$ і F $p=0,0011$, відповідно) у порівнянні з хворими із генотипом CC та встановлений сильний ($\phi=0,69$, $p < 0,001$) і середній ступінь цього зв'язку ($\phi=0,4$, $p < 0,001$, відповідно). Встановлено, що ймовірність

Таблиця 2

Показники реактивної та особистісної тривожності у хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок T102C гену за шкалою самооцінки особистісної і реактивної тривоги Спілберґера Me [LQ;UQ]

Показник	ТС (n=53)	ТТ (n=28)	СС (n=19)
Реактивна тривожність	47,0 [41,0;52,0]	41,5* [37,0;45,0]	37,0 ^ [30,0;45,0]
Особистісна тривожність	42 [36,0;47,0]	44,0 [35,0;48,0]	41,0 [34,0;44,0]

^ - вірогідність різниці на рівні $p < 0,001$ між групами хворих з генотипом ТС і СС

* - вірогідність різниці на рівні $p < 0,01$ між групами хворих з генотипом ТС і ТТ

появи емоційної лабільності у хворих із генотипом ТТ вірогідно зростала у 1,3 рази, $F p = 0,0321$ у порівнянні із хворими з генотипом ТС, а також мав місце середній ступінь зв'язку ($\varphi = 0,30$, $p < 0,01$) із цим симптомом.

З'ясовано, що окрім характерних ознак АВС у хворих на РА із різними варіантами поліморфних ділянок T102C гену в клініці захворювання виявились симптоми тривожно-депресійних розладів (ТДР), які проявлялися наявністю у хворих швидкої втоми, тривожності, тощо. Ми встановили, що симптоми швидкої втоми були у 100,0% хворих з генотипом ТТ, 83,0% і 52,3% хворих з генотипом ТС і СС, відповідно, і вірогідно частіше була характерна для хворих з генотипом ТС і ТТ ($\chi^2 = 5,36$; $p = 0,0206$; і $\chi^2 = 10,48$; $p = 0,0012$, відповідно) у порівнянні з хворими із генотипом СС. Окрім того, між частотою втоми у хворих із генотипом ТС і ТТ встановлено середню і відносно сильний ступінь зв'язку ($\varphi = 0,39$ і $\varphi = 0,53$, $p < 0,001$, відповідно).

Серед хворих на РА, незалежно від варіанту поліморфних ділянок T102C гену, низький рівень реактивної і особистісної тривожності, за Спілберґером, визначався у 7,5% і 11,7% хворих, тоді як помірний рівень, як реактивної, так і особистісної тривожності встановлено у 39,2% і 35,0% хворих, а високий у 53,3% хворих, відповідно. Встановлено, що показник реактивної тривожності виявився вірогідно вищим у хворих з генотипом ТС у порівнянні із хворими з генотипом ТТ ($p < 0,01$) і СС ($p < 0,001$), тоді як показник особистісної тривожності виявився у всіх групах обстежених майже однаковими, без вірогідної різниці показників між різними групами. Відповідні дані наведено у табл. 2.

Депресійні розлади, за шкалою Гамільтона, різного ступеню вираженості встановлено у 87,5% хворих, із них: депресії легкого ступеню у 45,8% хворих, середньої важкості і важкого ступеню у 27,5% і 9,2% хворих та вкрай важкого у 5,0% хворих. Проведений аналіз показників де-

пресії в групах хворих з різними генотипами гену T102C встановив, що середні показники депресії у хворих з генотипом ТС становили 13 із медіаною та інтерквартильним інтервалом -13 [10,0;17,0], ТТ - 15,5 [12,0;18,0] та СС 9,0 [7,0;13,0] та виявились вищими у хворих з генотипом ТТ ($p < 0,001$) і ТС ($p < 0,05$) у порівнянні із хворими з генотипом СС.

Висновок

Отримані нами дані виявили відмінності між розподілом генотипів локусів T102C серед пацієнтів хворих на РА. В клінічній картині хворих з генотипом ТТ характерною виявилась наявність астеносенесцевативних та переважно тривожних розладів у поєднанні з депресійною симптоматикою, у хворих з генотипом ТС встановлено змішаний тривожно-депресійний стан, а у хворих з генотипом СС тривожно-депресійні розлади виявились незначними, які незалежно від генотипу супроводжувалися активацією вегетативної нервової системи.

Література

- Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav. Pharmacol.* 2011, 22(5-6), 390-404.
- Gencer A., Gunduz O., Ulugol A. Involvement of Descending Serotonergic and Noradrenergic Systems and their Spinal Receptor Subtypes in the Antinociceptive Effect of Dipyron. *Drug Res (Stuttg)*. 2015 Feb 3. [Epub ahead of print].
- Golimbet V. E., Alfimova M. V., Mityushina N. G. Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene (5HT2A) and Personality Traits. *Molecular Biology*. 2004, 38 Issue 3, 337-344.
- Hamilton M. A. Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960 - №23.-P 56-62.
- Lok E.Y., Mok C.C., Cheng C.W. Prevalence and determinants of psychiatric disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*. 2010 51(4), 338-339.
- Nomura M., Kaneko M., Okuma Y., Nomura J., Kusumi I., Koyama T., Nomura Y. Involvement of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms (5-HTT) in Impulsive Behavior in the Japanese Population. *PLoS One*. 2015, 10(3), 169-74.
- Spielberger Ch.D. Theory and research on anxiety. - In Ch.D. Spielberger (Ed.). *Anxiety and Behavior*, New York; Acad. Press, 1966.